

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année _____

THÈSE

N° _____

160

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 13 mars 1889, à 1 heure,

PAR L. MONANGE

MATIÈRES EXTRACTIVES

D'ORIGINE ANIMALE

Président : M. GAUTIER, professeur.

*Juges : MM. } GARIEL, professeur.
 } POUCHET, VILLEJEAN, agrégés*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

A. PARENT, IMPRIMEUR DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A. DAVY, Successeur

52, RUE MADAME ET 3, RUE CORNEILLE.

1889

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen..... M. BROUARDEL.

Professeurs

Anatomie.....	MM. FARABEUR.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	A. GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	DAMASCHINO.
	DIEULAFOY.
Pathologie chirurgicale.....	GUYON.
	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils.....	DUPLAY.
Pharmacologie.....	REGNAULD.
Thérapeutique et matière médicale.....	HAYEM.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Accouchements, maladies des femmes en couches et des enfants nouveau-nés.....	TARNIER.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale.....	N....
	G. SEE.
Clinique médicale ..	POTAIN.
	JACQUET.
	PETER.
	GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.....	BALL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	CHARCOT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	RICHEL.
Clinique chirurgicale.....	VERNEUIL.
	TRELAT.
	LE FORT.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique d'accouchements.....	N....

Professeurs honoraires : MM. GAVARRET, SAPPEY, HARDY, PAJOT.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
BALLET.	GUEBHARD.	OLLIVIER	REMY.
BLANCHARD.	HANOT.	PEYROT.	REYNIER.
BOUILLY.	HANRIOT.	POIRIER, chef des	RIBEMONT-DES-
BRISSAUD.	HUTINEL	Travaux anat	SAIGNES.
BRUN.	JALAGUIER.	POUCHET.	ROBIN (Albert).
BUDIN.	JOFFROY.	QUENU.	SCHWARTZ.
CAMPENON.	KIRMISSON.	QUINQUAUD.	SEGOND.
CHAUFFARD.	LANDOUZY.	RAYMOND.	TROISIÈRE.
SEJERINE.	MAYGRIER.	RECLUS.	VILLEJEAN.

Le secrétaire de la Faculté : CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1908, l'Assemblée a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées ne doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE PROFESSEUR A. GAUTIER

A M. G. POUCHET

Professeur agrégé à la Faculté de médecine.

A MES MAITRES

M. LE DOCTEUR HANRIOT

Professeur agrégé,
Chef des travaux chimiques à la Faculté de médecine.

M. LE PROFESSEUR BROUARDEL

Doyen de la Faculté,
Membre de l'Académie de médecine,
Médecin des hôpitaux,
Commandeur de la Légion d'honneur.

A M. PUPIN

Secrétaire de la Faculté,

A MADAME LA BARONNE JAMES DE ROTSCCHILD

A M. A. BARA

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR GAUTIER

Membre de l'Académie de médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.

MATIÈRES EXTRACTIVES

D'ORIGINE ANIMALE

En écrivant ce travail, nous n'avions pas l'intention de traiter de toutes les matières extractives d'origine animale.

Cette étude serait beaucoup trop étendue, et au-delà des limites du cadre que nous nous sommes tracé.

Nous voulons seulement appeler l'attention sur quelques matières extractives qui peuvent avoir leur utilité soit en Pathologie, soit en Médecine Légale.

Nous nous bornerons donc à un exposé rapide de ces substances : et nous nous proposons d'étudier en même temps quelques-unes de leurs propriétés, en rappelant surtout les travaux auxquelles elles ont donné lieu en ces derniers temps.

Nous parlerons, d'abord et surtout, des matières extractives de l'urine éliminée par l'appareil excréteur par excellence, le rein.

Nous énumérerons ensuite les matières extractives de la bile, du sang, du muscle, etc. d'une manière très succincte et pour mémoire seulement.

MATIÈRES EXTRACTIVES DE L'URINE.

Avec M. Pouchet nous donnerons le nom de Matières Extractives de l'urine à l'ensemble des corps extraits de l'urine autres que les éléments minéraux : l'urée et l'acide urique.

Disons immédiatement que la plus grande partie des documents que nous citerons sont empruntés à l'excellent ouvrage de M. le professeur Arm. Gautier, notre maître, ainsi qu'au travail remarquable de M. le professeur agrégé Gabriel Pouchet, auquel nous sommes heureux de témoigner ici toute notre reconnaissance pour le solide appui et les excellents conseils, qu'il a bien voulu nous prodiguer dès le début de notre carrière à la Faculté de Médecine.

Nous avons aussi mis à contribution, et dans une large mesure, les travaux récents publics, par M. le professeur Ch. Bouchard.

Les substances contenues dans l'urine ont été ainsi classées par M. Pouchet.

Créatinine (dosable dans l'urine normale.)

Créatine —

Xanthoine —

Hypoxanthine —

Nous reviendrons sur ces deux corps, lorsque nous aurons à parler de la remarquable synthèse effectuée par le professeur Arm. Gautier, en 1884.

Carnine,
Guanine,
Leucine,
Tyrosine,
Alantoïne,
Cystine,
Acides Lactiques,
Hippurique,
Benzoïque,
Succinique.

Matières colorantes. — D'autres substances ont été également citées par le même auteur : nous les passerons sous silence comme étant d'une moins grande importance.

Ce qu'il importe surtout de remarquer c'est que, dans l'intoxication de l'économie par les substances extractives, il faut attribuer un rôle prépondérant aux matières extractives incristallisables.

Cette propriété a été énoncée d'une façon bien nette par M. le D^r Pouchet. Elle résulte surtout des recherches de M. le D^r Chalvet sur les phénomènes morbides dus à la rétention et à la résorption consécutive, non pas de l'urine, mais des matières extractives.

M. Pouchet a pu injecter à certains animaux (chiens, chats, grenouilles), une solution plus ou moins concentrée renfermant un seul ou les divers principes nettement définis qu'il a pu extraire en quantité suffisante pour en constater la nature, et cela, sans qu'il en soit jamais résulté de désordres sérieux dans l'économie.

Au contraire, l'injection sous-cutanée d'une solution

de substances incristallisables a généralement été suivie de phénomènes morbides plus ou moins intenses.

Dans les substances difficilement cristallisables, M. Pouchet, poursuivant les recherches de M. le professeur Arm. Gautier, qui avait trouvé des alcaloïdes, non seulement dans les matières albumineuses putréfiées, mais aussi dans la bile et le suc musculaire normaux, M. Pouchet, dis-je, découvrit dans l'urine physiologique un corps nouveau qui se comportait comme un alcaloïde et qui, en combinaison avec l'acide chlorhydrique, pouvait donner des doubles sels avec le platine, l'or et le mercure.

Cet alcaloïde possède une énergie toxique considérable, stupéfiant, tétanisant et tuant les animaux à bref délai avec le cœur en systole.

Depuis, M. le professeur Bouchard a établi physiologiquement la présence d'alcaloïdes dans les urines.

« Ces alcaloïdes des urines normales représentent une partie des alcaloïdes de l'intestin absorbés par la muqueuse et élaborés par les reins. »

Ces alcaloïdes qui forment la majeure partie des matières extractives de l'intestin sont éminemment toxiques. Leur rétention dans l'économie peut produire les symptômes graves de l'urémie, céphalée, convulsions, délire, vomissements incoercibles, coma, etc.

Ces corps, qu'ils soient d'origine physiologique ou

(1) Contribution à la connaissance des Mat. Excr. de l'urine, par le Dr Gabriel Pouchet, 1880 ; chez Parent, imp. de la Faculté de médecine.

pathologique, ont été désignés par M. Gautier sous le nom de *leucomaines*.

Ils paraissent dériver de l'hydratation du groupe CAzH. Nous reviendrons tout à l'heure sur ce fait, prévu et démontré par M. Gautier.

Un chimiste de Berlin, M. Kossel, a découvert récemment une de ces nouvelles bases qu'il a retirée du pancréas et de la rate, mais qui, d'après cet auteur, existe dans toutes les cellules animales ou végétales. Il lui a donné le nom d'*adénine*.

Cette leucomaine est bien définie, en longs cristaux, donnant de beaux sels avec les acides organiques ou minéraux. Elle présente un grand intérêt, non seulement parce qu'elle est très répandue, mais aussi à cause de sa constitution particulière qui en fait un pentamère de l'acide cyanhydrique.

D'après Kossel, cette « adénine » provient du doublement à l'état physiologique d'une substance albuminoïde complexe qui compose le noyau des cellules et à laquelle il a donné le nom de « nucléine. »

Cette nucléine, lorsqu'elle a été isolée, peut se doubler sous l'influence de l'eau seule en albumine, acide phosphorique et adénine, et c'est déjà un point curieux de physiologie générale des cellules que de voir leur noyau contenir virtuellement une leucomaine isomère de l'acide cyanhydrique.

A cet intérêt s'en ajoute un autre en effet : traitée par l'acide azoteux, l'adénine se transforme en « hypoxanthine » ; elle appartient donc aux corps de la série urique qui apparaissent, non comme des produits d'oxyda-

tion directe des albuminoïdes, comme le veulent les théories classiques, mais comme ses dérivés immédiats du dédoublement de ces substances par hydratation (1).

Presqu'au même moment, un des élèves du laboratoire de chimie biologique de la Faculté, M. Morelle, sur les indications du professeur Gautier s'était livré à des études et de patientes recherches sur la rate.

Il a découvert dans cet organe un poison redoutable dont l'existence est normale : c'est un paralyso moteur doué d'une action puissante sur le bulbe, produisant des phénomènes asphyxiques et du collapsus. Des injections pratiquées sous la peau d'un cobaye et sous celle des grenouilles a amené la mort en produisant des effets semblables à ceux de la Muscarine et de la Digitaline.

La découverte de M. Morelle est de nature à jeter un jour inattendu sur les fonctions et les usages de la rate et des ganglions lymphatiques qui, jusqu'à ce jour, ont présenté tant d'obscurités.

On pourrait s'étonner qu'un isomère de l'acide cyanhydrique ainsi produit dans l'économie ne soit pas plus toxique. A ce sujet on a voulu dire que ce produit avait été fabriqué de toutes pièces par suite des réactions de l'analyse, mais M. le professeur Gautier a fait remarquer avec raison, dans une séance de l'Académie de Médecine, que l'adénine bien que isomère de l'acide cyanhydrique ne jouit pas des mêmes propriétés que celui-ci.

Mais outre ce premier point, il en est un autre plus

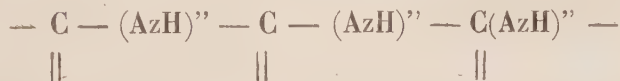
(1) Comptes-rendus de l'Académie de médecine.

important et qui consiste dans la démonstration de l'existence dans toutes les cellules vivantes d'une substance isomère de l'acide cyanhydrique.

La découverte et les travaux de Kossel ont donné une éclatante confirmation aux travaux de M. A. Gautier sur la constitution des matières albuminoïdes.

Disons tout d'abord, ce que nous verrons tout à l'heure, que le fait d'avoir prouvé l'existence d'un noyau CAzH dans la leucomaïne tout remarquable qu'il soit, est primé par cet autre fait que M. A. Gautier presque avant toute recherche, avait pour ainsi dire prévu et annoncé cette constitution ainsi qu'il le dit dans le travail que nous allons citer

« Diverses considérations, dit l'éminent chimiste (1), m'ont amené, vers 1872, à supposer qu'il existait dans tout composé albuminoïde, ainsi que dans la plupart des composés naturels du groupe urique, une chaîne centrale, ou noyau, constitué par le groupement CAzH non saturé, tel que serait le groupe :



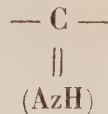
où sont unies trois molécules CAzH ayant chacune la constitution :



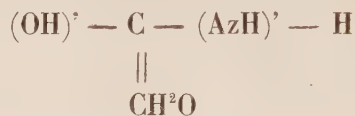
tétratomique et pouvant, dans quelques autres cas,

(1) Voir bulletin de la Société chimique, juin 1884.

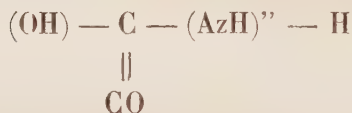
prendre la constitution d'une carbylamine diatomique :



« Aux noyaux moléculaires ainsi constitués se rattachent, suivant moi, pour former les albuminoïdes, des groupes diatomiques ou mono-atomiques oxygénés, tels que OH ou CO, et plus généralement des radicaux aldéhydiques qui viennent compléter la molécule. Les groupements très simples :



et



feront saisir cette conception.

« D'autre part, j'avais observé que, lorsqu'on chauffe l'acide cyanhydrique en présence de l'eau et d'une trace d'alcali ou de sels alcalins, il tend à se polymériser et à s'unir à lui-même, et aux corps même saturés, tels que l'eau, en présence desquels il se trouve. La preuve de cette tendance résulte de la production des composés dits *azulmiques*, molécules complexes où le carbone est très condensé. Cette condensation indique bien que CAzH a pris l'une des deux constitutions diatomique ou tétratmique ci-dessus définies.

« La polymérisation réglée de l'acide cyanhydrique,

en présence de l'eau, vient de me fournir la xanthine : $C^5H^4Az^4O^2$ et la méthylxanthine : $C^6H^6Az^4O^2$.

« On sait que la première de ces deux substances ne diffère de l'acide urique que par un atome d'oxygène, et qu'elle semble appartenir à une classe de corps naturels en série homologue qui sont :

La xanthine. $C^5H^4Az^4O^2$

(Corps nouveau), la méthylxanthine. $C^6H^6Az^4O^2$

La diméthylxanthine. $C^7H^8Az^4O^2$

(déjà connue et isomère de la théobromine du cacao).

La caféine. $C^8H^{10}Az^4O^2$

du thé et du café, dont la formule, d'ailleurs, paraît devoir être doublée d'après les travaux de E. Fischer.

« La synthèse de la xanthine et de la méthylxanthine par l'acide cyanhydrique peut s'expliquer par l'équation :



Cette synthèse à laquelle nous avons eu l'honneur d'assister, cette synthèse, dis-je, réalisée en dehors des forces de l'organisme est le premier pas décisif fait dans la synthèse des matières albuminoïdes.

M. Gautier a donc pu obtenir par la polymérisation réglée du nitrile formique en présence de l'eau un mélange de xanthine et de méthylxanthine. Il a ainsi

(1) On ne tient pas compte dans cette équation des impuretés et produits concomitants : Azulmine, composés de l'asérie urique, etc., qui se forment en même temps.

réalisé le mécanisme des synthèses qui se passent dans les organismes soit végétaux, soit animaux, en donnant naissance à différents alcaloïdes « léucomaines » dans les produits d'origine animale, alcaloïdes ordinaires vénéreux dans les produits végétaux.

Une remarque à faire au sujet de ces venins, c'est leur parfaite analogie avec d'autres venins également physiologiques mais qui ne se rencontrent que dans une petite partie d'espèces animales et qui sont sécrétées par des glandes spéciales.

Nous citerons avec M. Gautier, comme les plus remarquables de ces venins, celui du Cobra Capello.

Pour résumer ce qui a rapport aux principes extractifs de l'urine, nous voyons que cette excrétion renferme des corps facilement isolables, cristallisables, à proportions bien définies et d'autres substances désignées sous le nom général de matières extractives, d'un isolement difficile, cristallisant mal, ayant tous les caractères des alcaloïdes. C'est à ces substances, nous l'avons déjà dit, que seraient dus les phénomènes d'urémie.

En effet, si nous nous reportons aux expériences de M. le professeur Bouchard, nous voyons que l'on peut injecter à un animal sans le moindre inconvénient 80 centimètres cubes d'eau par kilogramme de son poids. Au contraire 15 à 20 gouttes d'urine naturelle ou neutralisée injectées dans les veines d'une grenouille suffisent pour la tuer.

A la suite des injections intra-veineuses d'urine chez le lapin, M. Bouchard a constaté une contraction de la

pupille, une diminution du nombre des respirations, un affaiblissement musculaire, un abaissement de la température, une abolition des mouvements réflexes, et un état de torpeur qui se termine bientôt par la mort, lorsque la dose a été suffisante.

L'animal succombe par arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre encore quelque temps. Les effets varient d'intensité avec la quantité de liquide injectée. Lorsque l'animal survit, la résolution musculaire persiste quelque temps, puis les fonctions se rétablissent après une abondante diurèse.

Il est impossible de ne pas être frappé de la ressemblance de ce tableau avec celui que présentent certains urémiques.

En effet, quels sont les phénomènes urémiques ? Céphalée persistante, comme nous l'avons déjà dit, convulsions, délire, coma et, si la mort survient, arrêt du cœur en systole.

Récemment, MM. Lépine et Guérin ont démontré que les alcaloïdes urinaires signalés par M. Bouchard étaient augmentés dans les maladies aiguës et que, suivant les cas observés, leur toxicité différait qualitativement et quantitativement.

D'après M. Bouchard l'influence de l'abstinence du travail musculaire et de l'air comprimé exerce des variations sur la toxicité urinaire.

(1) Sur la présence d'alcaloïdes toxiques dans l'urine et dans certains liquides pathologiques. Revue de médecine, octobre 1888.

Pour appuyer ce que nous venons de dire, nous ne croyons pouvoir mieux faire que de citer quelques unes des conclusions de M. le professeur Bouchard relatives à l'action des injections intra-veineuses d'urines sur la calorification.

Une injection intra-veineuse d'eau, même quand elle est considérable, abaisse notablement la température et provoque néanmoins une augmentation de la calorification.

Tandis que, si l'on fait une injection intra-veineuse d'urine, on a une diminution de la calorification qui peut être considérée comme due à un empoisonnement.

M. Bouchard a voulu savoir, parmi les principes de l'urine, ceux qui agissaient avec le plus d'énergie.

Dans une série de 9 expériences, nous voyons que 8 fois l'injection d'urée à un degré de dilution comparable à celui où cette substance se rencontre dans l'urine, a produit, non pas l'abaissement de calorification que détermine l'injection de l'urine normale, mais l'augmentation de la calorification que provoque l'injection d'eau.

L'ensemble des substances minérales fournies par la calcination des extraits urinaires n'a produit aucune action.

Le même résultat a été obtenu pour des matières dissoutes dans l'alcool. C'est le contraire de l'effet produit par l'urine en nature.

M. Bouchard a aussi essayé de traiter les urines par le charbon. Il les a décolorées, et il a constaté que l'action des urines décolorées est extrêmement variable, que

les matières solubles hypothermisantes semblent avoir tendance à se fixer sur le charbon, mais qu'elles ne sont pas complètement retenues par lui.

Il en résulte (1) d'après lui : 1° que l'action des urines sur la calorification semble due à des matières dissoutes dont le pouvoir hypothermisant compense, et au-delà, l'augmentation de la calorification que produirait l'injection d'urine si elle n'agissait que comme liquide froid.

2° Que ces matières dissoutes hypothermisantes des urines ne sont pas de nature minérale.

3° Que l'urée n'est pas la matière organique hypothermisante de l'urine.

4° Que cette matière hypothermisante se fixe en partie sur le charbon à la façon des matières colorantes et des alcaloïdes.

5° Que cette matière s'altère ou disparaît par l'ébullition prolongée au contact de l'air.

Nous savons d'autre part que le charbon a la propriété de retenir les alcaloïdes : on a même voulu, un certain moment, utiliser cette propriété pour la séparation et la préparation des alcaloïdes végétaux.

Nous pouvons donc conclure avec M. Bouchard que les substances retenues par le charbon et qui diminuent la toxicité de l'urine sont probablement des alcaloïdes d'origine animale.

Il est à désirer que ces expériences purement physiologiques soient reprises au point de vue chimique, de

(1) Archives de physiologie, 1889.

Monange.

manière a bien déterminer, s'il est possible, la nature et la constitution de ces matières.

Nous avons déjà dit que notre maître, M. le professeur Gabriel Pouchet, avait déjà jeté une vive lumière sur ces questions, à la fin de sa thèse inaugurale en 1880.

L'abstinence augmente de moitié la toxicité urinaire : cet accroissement paraît devoir être attribué à une surabondance de matières organiques incomplètement oxydées.

Le travail musculaire au grand air supprime 30 pour 100 de la toxicité totale des urines émises en vingt-quatre heures. Ces variations semblent aussi dépendre de l'intensité plus ou moins grande des oxydations.

Le séjour dans l'air comprimé, alors qu'une plus grande quantité d'oxygène est mise à la disposition de l'organisme, diminue en effet la toxicité des urines.

Ce sont les conclusions qu'avait déjà indiquées M. A. Gautier dans un mémoire antérieur. En effet, cet éminent chimiste avait dit que le sang, sous l'influence d'un excès de pression sur-oxygénise et paraît agir comme un excitant tonique des centres nerveux. Or, l'injection de matières extractives occasionne surtout les phénomènes inverses. De plus, l'oxydation des leucocytaires amène leur transformation et leur élimination d'où leur action toxique diminuée.

De là, à conclure à l'auto-intoxication et à attribuer à cette dernière l'origine des maladies infectieuses, il n'y a qu'un pas.

Nous n'avons pas l'intention d'élucider cette question, sur laquelle on n'est pas encore d'accord. Il est, en

effet, comme le démontre M. Pasteur, des maladies qui se propagent manifestement par contagion ; mais, à côté de ces maladies d'origine microbienne, vient se ranger toute une série d'affections qui ont leur origine en nous-mêmes : la goutte, le rhumatisme, le diabète et l'ensemble des maladies par ralentissement de la nutrition, rentrent dans cette catégorie, ont leur cause première en nous.

D'après M. Gautier, nos cellules normales en pleine santé donnent naissance à des alcaloïdes vénéneux qui produisent en nous une sorte d'empoisonnement, d'où résulte un état morbide né de nous et en nous. Ces produits spéciaux, ces alcaloïdes, sont les leucomaïnes.

Si nous citons toutes ces discussions de l'Académie de médecine à propos des matières extractives de l'urine, c'est, nous le répétons, parce que ces substances se retrouvent toutes, ou à peu près, bien qu'en petite partie dans les produits de l'urine.

Nous citons également à ce sujet l'opinion de M. Le Fort dans la séance de l'Académie de médecine du 9 février 1886.

M. Le Fort ne prétend pas qu'un malade puisse engendrer, sans apport étranger, une maladie spécifique : il croit seulement qu'une complication telle que la septicémie, l'infection purulente, peut se développer spontanément chez un individu déjà malade antérieurement.

Et il ajoute : Que se passe-t-il dans l'érysipèle ?

Le malade a une plaie qui s'irrite, et l'érysipèle se déclare. Deux hypothèses sont alors en présence :

Ou bien le microbe existait déjà et n'attendait qu'une occasion pour manifester sa présence ou bien le germe morbide qui produit l'érysipèle, s'est créé directement dans la plaie. Mais, si l'érysipèle se déclare chez un individu isolé, au fond des bois, on cherche en vain la contagion.

On est réduit à placer dans l'organisme lui-même la cause de cette complication, et l'on arrive ainsi à la génération primitive du germe.

En résumé, M. Le Fort admet que, sous certaines influences, il s'opère des groupements de cellules, des transformations donnant lieu à des poisons septiques capables de créer des maladies contagieuses.

Pour en terminer avec cette question de l'auto-infection on nous permettra de citer les remarquables observations que M. le professeur Peter a fait à l'Académie de médecine dans la séance du 2 février 1886 et qui paraissent bien résumer tous les travaux faits sur ce sujet.

M. Peter rappelle (1) que M. Gautier a démontré que, outre les ptomaïnes toxiques des cadavres, il existait dans l'organisme vivant, des alcaloïdes et des matières extractives également toxiques et qui se développaient sous l'influence des actes normaux de la vie.

M. Peter vient appuyer cette doctrine et apporter à M. Gautier l'appui de la médecine traditionnelle.

La clinique se trouve ici complètement d'accord avec

(1) Extrait du Progrès médical.

la chimie et ce que M. Gautier appelle l'auto-infection, M. Peter l'a appelé autrefois l'auto-typhisation.

M. Peter entre ensuite dans des considérations générales sur la vie, qu'il regarde comme un phénomène contingent, comme un composé de morts partielles. Il y aurait toujours en nous une portion de cadavre qu'il nous faut éliminer à chaque moment sous peine de péril pour notre existence.

Quel que soit le nom que l'on donne aux produits de désintégration, il n'en est pas moins vrai qu'ils sont toujours le résultat de l'activité du système nerveux ou musculaire. Ces nerfs ou ces muscles se dépensent en s'oxydant, et oxydés, ils doivent disparaître. Mais si l'on suppose une exagération dans la production ou bien une insuffisance dans l'élimination, on aura alors l'auto-infection.

Dans l'urémie, dans l'ictère grave, le choléra, ces phénomènes de non élimination sont remarquables et, par conséquent, l'on a typhisation par insuffisance des émonctoires rénaux-biliaires, etc.

En somme, ce que M. Gautier a décrit, sous le nom d'auto-infection, n'est autre chose que ce que les médecins ont décrit sous le nom d'auto-typhisation, mais le fait important qu'il a mis en lumière est la production des alcaloïdes par des actes spontanés de la vie.

Pour le choléra nous pouvons citer également le même auteur. M. le Dr Koch avait cru trouver le bacille du choléra, parasite pathogène de cette affection, mais il a dû admettre que le bacille virgule n'engendre pas directement le choléra, il ne le fait qu'indirectement et

par l'intermédiaire d'une ptomaïne qu'il sécrète. De là deux suppositions : 1° la supposition d'une ptomaïne ; 2° la supposition de la sécrétion de cette ptomaïne par le bacille virgule. Au contraire du médecin allemand, un chimiste français, M. Gautier, ne suppose pas, il démontre.

Il démontre la formation spontanée des leucomaïnes dans les organes vivants.

Il démontre la formation de ces leucomaïnes par doublement des assimilateurs.

Il démontre la toxicité de ces leucomaïnes et, ces leucomaïnes, il nous les montre.

L'esprit médical pourrait-il hésiter désormais entre des doctrines parasitaires pleine de ténébreuses hypothèses, et cette doctrine nouvelle, lumineuse autant que précise, qui explique les phénomènes de la vie normale et anormale par la vie même en action !

Ces idées semblent trop exclusives. Un certain nombre de maladies peuvent certainement devoir leur origine à l'accumulation dans l'organisme d'alcaloïdes animaux non éliminés, mais on ne doit pas pour cela méconnaître que dans la plupart des maladies infectieuses, surtout épidémiques et contagieuses, il faut considérer l'élément étranger, microbe ou autre, qui est le point de départ de l'infection, et sans lequel on ne pourrait rien expliquer, de même que pour les fermentations, nier l'existence du ferment, serait une absurdité.

Rappelons ici qu'il existe aussi dans l'urine des substances incristallisables ou difficilement incristallisables, non alcalines, dont le pouvoir toxique est égal, si non

supérieur, à celui des alcaloïdes proprement dits ; que les alcaloïdes animaux soient putréfactifs, physiologiques ou pathologiques, ils proviennent presque tous du doublement des albuminoïdes par hydratation, et généralement sans l'intervention de l'oxygène de l'air. La cinquième partie de nos tissus, comme l'a dit M. Gautier, vit donc à la façon des ferments, anaérobies ou putrides, et produit, comme ces ferments figurés, les ptomaïnes et leucomaïnes qui accompagnent toute transformation anaérobie.

Nous résistons à cette auto-infection par deux mécanismes : l'élimination incessante du toxique, surtout par les reins, et l'oxydation. Mais, qu'une cause quelconque vienne enrayer l'élimination urinaire ou l'activité respiratoire, les substances azotées de la nature des ptomaïnes et des leucomaïnes envahissent l'économie et les phénomènes pathologiques commencent. Cette auto-infection peut être favorisée soit par un état physiologique déjà compromis, localement ou généralement (1).

Passons maintenant aux matières extractives de la bile.

(1) Bulletin de la Société chimique (séance du 10 juin 1887).

MATIÈRES EXTRACTIVES DE LA BILE.

La bile contient divers acides résineux connus sous le nom d'acides biliaires qui sont à l'état de sels alcalins solubles.

Parmi ces acides, nous citerons : l'acide cholique, l'acide choloïdique de Strecker qui paraît être un mélange de plusieurs corps, d'après Latschinoff.

L'acide taurocholique et l'acide glycocholique.

Elle contient également de la mucine, de la cholestérine, un peu d'urée, des savons gras et des sels minéraux.

Si l'on chauffe des acides biliaires avec de l'acide sulfurique et du sucre de canne, on obtient une coloration rouge sang. D'après F. Mylius, la substance susceptible de donner dans cette réaction la coloration rouge, n'est autre que le furfural.

Si, par exemple, on injecte à un lapin du pus d'ostéomyélite, si l'on fracture le tibia, c'est au niveau de la fracture que se produira l'affection purulente. Il se forme de cette manière un « locus minoris resistentiæ » qui est un lieu d'élection pour le développement des microbes pathogènes, et aussi pour la formation des substances toxiques qu'ils peuvent produire.

Un autre acide a été décrit récemment par C. Schotten (Zeitsch physiol. Chem. 1887.) C'est l'acide fellique qui a pour formule $C^{23}H^{10}O^4$. Il est assez difficile à isoler

parce que ses sels de baryum et de magnésium cristallisent avec les cholates correspondants.

Cet acide présente la réaction de Pettenkofer, mais avec cette différence que l'acide cholique donne par le sucre et l'acide sulfurique une coloration rouge ne disparaissant pas par addition d'eau, tandis que par l'acide ferrique, la coloration est plus bleuâtre et disparaît dans les liqueurs étendues,

Les principales matières colorantes de la bile sont : la bilirubine qui, d'après M. Bouchard, est dix fois plus toxique que les sels biliaires. Il est vrai que dans le tube digestif une partie seulement est résorbée. M. Bouchard signale également dans la bile des substances dont il ne connaît pas la nature, mais auxquelles serait due surtout la toxicité de cette sécrétion.

Il dit aussi avec raison à ce sujet que les sécrétions qui éliminent des poisons, sont évidemment toxiques. Si donc les sécrétions sont actives, l'organisme n'est pas empoisonné. Le contraire a lieu par suite de leur diminution, c'est alors qu'il peut y avoir absorption de ces poisons animaux, ainsi infection, et une analyse quantitative de ces sécrétions pourrait nous indiquer et l'organe lésé et la nature de la lésion. Ce serait presque substituer dans certaines affections l'analyse chimique à l'analyse clinique ; la biliverdine qui est déjà connue et un pigment biliaire bleu qui paraît avoir des analogies avec l'indigo et le pigment bleu des urines.

Les matières qui constituent la bile sont décomposées en partie dans l'intestin.

Ainsi les acides biliaires forment des dérivés solubles,

tels que le glycole qui sont résorbés, tandis que l'acide cholalique insoluble, l'indol, etc., se trouvent dans les fèces.

Dans le sang, nous retrouvons à peu près les mêmes matières extractives que dans l'urine.

Il faut citer surtout en dehors de ces substances la cholestérine, la lécithine qui n'ont que peu d'intérêt au point de vue où nous nous sommes placés et qui est surtout l'étude des substances vénéneuses physiologiques de l'économie, n'éprouvant pas leur manque d'élimination et leur absorption produise dans l'économie des troubles infectieux.

Indépendamment de ces substances des bases isolées et déjà connues, xanthine, hypoxanthine etc. M. Robert Wurtz, le fils de notre regretté maître à tous, a découvert une certaine quantité de bases organiques qu'il a isolées en partie, et dont la plus connue a pour formule $C^5H^{15}Az^5$. Ces bases en très faible quantité, trois gr. pour cent litres de sang de bœuf environ, donnent des chlorhydrates et chloroplatinates nettement cristallisés.

Leur action physiologique paraît peu prononcée, elles agissent cependant, du moins quelques-unes, en provoquant la mort par arrêt du cœur en systole.

Les muscles contiennent des principes très nombreux qui se retrouvent en petite quantité dans les urines.

Les principales de ces substances sont : la créatinine, l'hypoxanthine, la xanthine dont nous avons déjà parlé, la carnine, la taurine, l'acide inosique (qui ne paraît exister dans le sérum du muscle qu'en quantité extrê-

mement faible), la dextrine, plusieurs acides gras, surtout l'acide lactique, des ferments spéciaux déjà étudiés, des sels et des gaz.

On trouve également dans le sérum du muscle, une matière très analogue à la caséine.

La créatine et la créatinine sont depuis longtemps considérés comme des alcaloïdes. Le carnine est un produit incomplet de désassimilation.

Tous ces corps azotés qui dérivent des matières albuminoïdes, soit par dédoublement, soit par hydratation, sont des produits de désassimilation. On les retrouve dans les liquides excrémentitiels, surtout dans l'urine, où nous en avons déjà vu la plus grande partie et que nous avons étudiés. Isolés et injectés dans l'économie, ils produisent différents troubles qui démontrent leurs propriétés toxiques, tels que : dilatation de la pupille, ralentissement des battements cardiaques, ralentissement de la respiration, paralysie des vaso-moteurs.

Citons également à propos du muscle la pseudoxanthine, découverte par M. Gautier dans le tissu musculaire du bœuf. Les propriétés chimiques la rapprochent des autres leucomaïnes, xanthine et hypoxanthine, guanine et adénine.

En effet ces corps présentent des analogies qui n'effacent pas les réactions de détails qui servent à les distinguer.

1° Ils possèdent tous un groupement $C^5H^4Az^1$ d'une remarquable stabilité qui, à certains égards, n'est pas

(1) Hugounencq. Thèse d'agrégation 1886; chez Davy

sans analogie avec la stabilité des groupements pyridiques ;

2° Ils peuvent tous donner de l'acide cyanhydrique et deux d'entre eux, la xanthine et l'hypoxanthine, peuvent même être obtenus synthétiquement en partant de ce même acide cyanhydrique ;

3° Tous dérivent des substances albuminoïdes par des réactions originelles qui sont identiques ;

4° Enfin, trois d'entre eux présentent à un haut degré cette insolubilité dans l'eau que nous offrent les composés pyridiques et aromatiques qui ne sont pas surchargés de chaînes latérales.

M. le professeur Gautier a émis sur la constitution de la xanthine et de la sarcine une théorie qui rend très bien compte des propriétés générales qui relient ces corps à leurs congénères.

Il admet que ces deux leucomaïnes peuvent être représentées par des formules cycliques qui montrent que l'acide cyanhydrique en se polymérisant à déterminé la chaîne fermée de ces composés (1).

On ne peut s'empêcher de noter la singularité apparente que révèlent les considérations précédentes, quand on voit le poison le plus terrible, l'acide cyanhydrique former le squelette chimique de ce noyau cellulaire qui est le centre le plus actif des phénomènes de la vie.

M. A. Gautier a extrait également du tissu muscu-

(1) A. Gautier. Bull. Soc. chim., juin 1884.

(1) M. A. Gautier. Bull. Acad. méd., 19 janvier 1886.

(2) On opérait sur 30 kil. de viande bœuf. On a opéré aussi sur de l'extrait de viande Liebig.

laire, que son importance et son homogénéité désignaient tout naturellement aux recherches, diverses leucomaïnes.

Pour cela il a dû traiter par des procédés compliqués et délicats de grandes quantités de viande de bœuf fraîche hachée. Cette extraction n'allait pas sans quelques difficultés ; elle devait être conduite de telle sorte qu'on ne put objecter, dans la suite, que les substances obtenues, étaient des produits artificiels créés par les réactifs, pendant les diverses phases de l'opération.

Il a de cette manière obtenu ;

- 1° la créatine,
- 2° de la xanthocréatine qui ne diffère de l'hypoxanthine que par H^2 en plus.

Cette substance est toxique, même à faible dose : elle détermine de l'abattement, de la somnolence, une extrême fatigue, la défécation et les vomissements répétés (urémie.)

3° La crusocréatinine, ainsi nommée à cause de sa couleur orangée et de ses analogies avec la crusocréatinine.

4° L'amphicréatine dont la formule répond à deux molécules de créatine plus un groupement $CAzH$, de même que la crusocréatinine ne diffère de la créatine que par $CAzH$ en plus.

5° Et deux bases plus complexes, l'une retirée des eaux mères de la xanthocréatinine et l'autre de celles de la crusocréatinine.

Les groupe des leucomaïnes créatiniques forme une série naturelle dont tous les termes, sont homologues par rapport à $CAzH$; c'est-à-dire qu'ils diffèrent les uns

des autres par le groupement cyanhydrique comme les carbures homologues, par exemple, différent par le groupement CH^2 . Les idées plusieurs fois émises par M. A. Gautier, sur l'importance du copule CAzH dans la molécule des matières protéiques trouvent ici une nouvelle confirmation.

Pour terminer cette énumération des leucomaïnes créatiniques, il faut bien observer que leur constitution n'est pas encore définitivement connue, mais qu'elle pourrait peut-être bien, d'après M. A. Gautier, être représentée par des noyaux cycliques analogues à ceux des leucomaïnes uriques, bien que légèrement modifiés.

Si nous rapprochons ce fait de la présence d'une chaîne fermée dans la bétaine, la créatinine, tes alcaloïdes du groupe urique, nous sommes amenés à constater l'existence d'un noyau cyclique dans les leucomaïnes les mieux connues. Cette particularité n'est peut-être pas fortuite (1).

Nous aurions à parler également de la salive dans laquelle M. Gautier a trouvé un venin analogue à celui des serpents; du pancréas, l'agent énergétique de fermentation et des différentes glandes de l'économie.

Mais nous préférons, si la faculté nous en est donnée, étudier personnellement ces questions avec plus de soin qu'il ne nous est permis dans ce travail, un peu hâtif, à notre grand regret.

Nous espérons poursuivre ces questions de chimie biologique de très près et apporter avec l'aide de nos maîtres, M. Gautier et Pouchet notre faible contingent au progrès d'une science si féconde.

Pour conclure nous disons qu'il se produit dans l'organisme des substances azotées qui sont essentiellement vénéneuses.

Les substances dans l'état actuel de la science peuvent être considérées comme produites directement par la cellule soit comme engendrés sous l'influence de ferments ou de microbes.

Le produit de ces sécrétions éliminé sans cesse, soit par l'urine, la sueur, les différents autres organes de sécrétion et d'extraction ne constituent point un danger immédiat pour la santé.

Mais leur élimination vient-elle à s'arrêter, nous avons aussitôt des phénomènes d'auto-intoxication qui se traduisent par des symptômes morbides présentant les caractères des différentes maladies infectieuses.

Un organisme vigoureux peut parfois résister à cette intoxication, mais si les organes sont affaiblis et dans un état de « minoris résistentiae », immédiatement la maladie s'accuse. De là le plus ou moins de gravité de certaines maladies et épidémies suivant le tempérament de l'individu infecté.

La théorie des alcaloïdes physiologiques vénéneux, se complète par l'existence également démontrée de leucomaïnes pathologiques. Ces derniers produits peuvent provenir, soit d'un travail morbide de la cellule, ou bien constituer une sécrétion d'un microbe pathogène.

Notre but en écrivant ces quelques pages, a été d'appeler l'attention sur cette question si controversée autrefois des leucomaïnes.

Grâce à la science et à l'énergie de M. le professeur

A. Gautier, l'étude des ptomaines, des leucomaïnes va faire partie intégrante de l'enseignement médical.

En écrivant ces lignes, nous avons voulu rendre hommage à notre savant maître, et surtout lui rendre le légitime tribut de reconnaissance auquel il a droit, pour l'appui bienveillant et les conseils éclairés qu'il nous a prodigués, ainsi que notre premier maître M. G. Pouchet. Puissions nous avoir réussi en leur apportant ici le faible hommage de notre respectueuse reconnaissance !

Vu : le président de la thèse
A. GAUTIER.

Vu, bon et permis d'imprimer,
Le vice-recteur de l'Académie de Paris
GRÉARD.